

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

1007
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe, Marie, Georges RICHARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Mars 1936, à Aulnay-sous-Bois (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1963

**ACTION THERAPEUTIQUE DE L'ASSOCIATION
ACIDE MALIQUE - ARGININE
AU COURS DES ENCEPHALOPATHIES PORTO-CAVES**

Président : M. CONTE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : RICHARD

Prénoms : PHILIPPE, MARIE, GEORGES

Date de soutenance : 28 juin 1963

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

RICHARD (PHILIPPE, MARIE, GEORGES) — Action thérapeutique de l'association acide malique - arginine, au cours des encéphalopathies portocaves. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 55 p., 1 fig., 1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

RICHARD (PHILIPPE, MARIE, GEORGES) — Action thérapeutique de l'association acide malique - arginine, au cours des encéphalopathies portocaves. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 55 p., 1 fig., 1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

RICHARD (PHILIPPE, MARIE, GEORGES) — Action thérapeutique de l'association acide malique - arginine, au cours des encéphalopathies portocaves. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 55 p., 1 fig., 1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

RICHARD (PHILIPPE, MARIE, GEORGES) — Action thérapeutique de l'association acide malique - arginine, au cours des encéphalopathies portocaves. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 55 p., 1 fig., 1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe, Marie, Georges RICHARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Mars 1936, à Aulnay-sous-Bois (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1963

**ACTION THERAPEUTIQUE DE L'ASSOCIATION
ACIDE MALIQUE - ARGININE
AU COURS DES ENCEPHALOPATHIES PORTO-CAVES**

Président : M. CONTE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.*; MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.*; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neurologie : M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOIVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÊQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m.*
conf.; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m.*
conf.; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :

MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

pr. s. ch.

Stomatologie :

MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUT
(A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté

M. LENA (J.)

Secrétaire principal

Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,

Conservateur du Musée d'Histoire de la

Médecine

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs

Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire

Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA FEMME

AUX MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CONTE

Professeur de la Chaire de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris

*Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CACHIN

Il nous a reçu dans son service avec bienveillance et nous a permis de profiter de son enseignement.

Il a bien voulu nous confier le sujet de ce travail et nous guider de ses conseils. Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. PELLERIN

*En remerciement de ses nombreux et
utiles conseils qu'il a bien voulu nous don-
ner au cours de nos études médicales.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. LORTAT-JACOB

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C.-A. RICHARD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. COUVELAIRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BROCARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

*Ils ont bien voulu nous accueillir dans
leur service.*

*En témoignage de notre sincère recon-
naissance.*

1

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

L'augmentation de l'ammoniémie, lors de la grande insuffisance hépatique, est connue depuis longtemps. Les moyens utilisés pour lutter contre elle sont divers : certes, on peut diminuer les apports exogènes et endogènes d'ammoniac (antibiothérapie visant à maintenir la flore intestinale en bon équilibre, régime soigneusement dosé en protides et diurétiques appropriés); mais ceci est insuffisant et on a cherché une thérapeutique plus active. Plusieurs substances ont été essayées, en se basant sur des données biochimiques : l'acide glutamique qui rapidement fut reconnu inefficace ; l'arginine, dont l'action favorable fut certaine mais qui connu de nombreux échecs.

Tous ces essais reposent sur une théorie pathogénique commune de l'hyperammoniogénèse dans l'insuffisance hépatique : l'anoxie tissulaire est due pour une petite part à la baisse du flux sanguin, mais surtout à une diminution très importante des réactions d'oxydation, conséquence directe de l'insuffisance hépatique ; l'absence de ces réactions est due à une carence en A.T.P. Il découle de ceci une augmentation des déchets ammoniacaux. Anoxie et hyperammoniémie au niveau du cerveau expliquent les signes cliniques de l'encéphalopathie porto-cave.

Les diverses thérapeutiques employées jusqu'ici favorisaient le transport et l'élimination de l'ammoniac, mais n'apportaient pas d'A.T.P.

C'est dans ce but que nous avons essayé d'appliquer un traitement mixte, utilisant à la fois de l'arginine et de l'acide malique.

Nous verrons successivement :

Chapitre I : LES BASES ÉTIOPATHOGÉNIQUES BIOCHIMIQUES DU TRAITEMENT, en analysant les actions séparées d'une part de l'arginine, et d'autre part de l'acide malique.

Chapitre II : LA PARTIE EXPÉRIMENTALE DE CET ESSAI.

Chapitre III : L'ÉTUDE CLINIQUE qui comprend deux parties :

- Etude de 29 cas en dehors du coma.
- Etude de 28 cas au cours d'épisodes comateux.

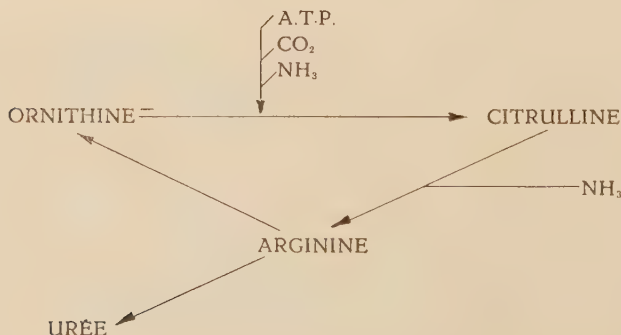
ETUDE BIOCHIMIQUE

ROLE DE L'ARGININE

Celle-ci agit par l'intermédiaire de l'uréogénèse. En effet, l'injection d'arginine s'accompagne d'une baisse de l'ammoniémie, mais aussi d'une augmentation du taux de l'urée sanguine. Deux autres corps ont une action se rapprochant de l'arginine : ce sont la citrulline et l'ornithine ; or, ces deux éléments appartiennent également au cycle de l'uréogénèse :

- l'ornithine, par carboxylation et ammonisation, donne la citrulline ;
- celle-ci, se chargeant d'un nouvel apport ammoniacal, donne l'arginine.

On a vu le succès partiel de l'arginine utilisée seule. Mais de nombreux échecs avaient été enregistrés ; ceux-ci s'expliquent par les faits suivants : la présence d'A.T.P. est indispensable pour deux étapes du cycle : passage de l'ornithine à la citrulline et transformation de celle-ci en arginine (cette seconde étape se décompose elle-même en réactions secondaires où interviennent acide aspartique et acide argino-succinique conjointement avec l'A.T.P.). Or, l'insuffisance hépatique sévère s'accompagne d'une carence en A.T.P. Ainsi ce manque d'A.T.P. est à l'origine des échecs de l'arginine.

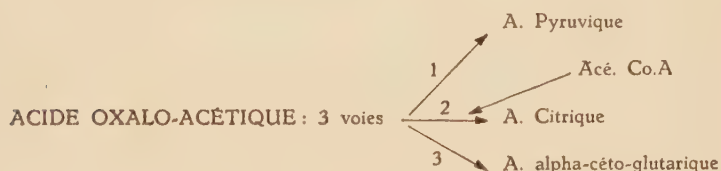


Notons que l'ammoniac qui entre dans le cycle de l'uréogénèse provient de l'acide glutamique transformé en glutamine.

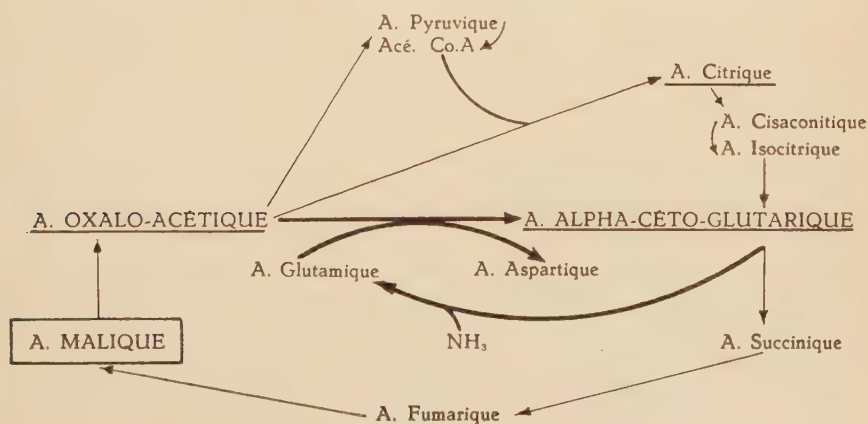
ROLE DE L'ACIDE MALIQUE

Celui-ci appartient au cycle de Krebs. En dehors de toute insuffisance hépatique, il est à la source d'une grande quantité d'A.T.P. qui permet le déroulement normal de l'uréogénèse. L'acide malique se transforme par déshydrogénation en acide oxalo-acétique. Celui-ci est une véritable plaque tournante du cycle de Krebs, et sa destinée est triple ; il donne :

- 1° L'acide pyruvique (par décarboxylation).
- 2° L'acide citrique en se joignant à l'Acétyl Co.A.
- 3° Enfin l'acide alpha-céto-glutarique (par transamination).



Or, dans l'insuffisance hépatique, les deux premières voies se trouvent inhibées, car elle nécessite de l'A.T.P. Seule reste possible la formation d'acide alpha-céto-glutarique. Comme le montre le schéma ci-dessous, cette transamination réalise un véritable court-circuit à l'intérieur du cycle de Krebs :



Cette voie a un double intérêt : d'une part, elle agit sur la détoxication ammoniacale de façon directe, en transportant des radicaux NH_3 , et d'autre part, en fournissant de l'A.T.P., elle permet à l'uréogénèse et aux deux autres voies du cycle de Krebs de reprendre un fonctionnement normal.

On peut donc conclure, sur un plan purement biochimique, que l'association de l'acide malique à l'arginine ne peut que potentialiser l'effet de cette dernière.

EXPERIMENTATION

A la suite de ces conclusions biochimiques, deux séries d'expériences ont été pratiquées avant de passer aux essais cliniques (1) :

Dans les deux cas, les expériences ont été faites dans les mêmes conditions : 30 rats, de même souche, sexe et poids, ont été répartis en 3 lots. C'est le bicarbonate d'ammonium qui a été choisi pour réaliser l'intoxication ammoniacale (car il n'agit pas sur l'équilibre acido-basique, à la différence du chlorure). Les 3 lots ont reçu une dose léthale, soit 10,8 mMol/kg de poids, par voie intra-péritonéale.

- *Première expérience*, visant à étudier la survie des animaux après injection du toxique. Le premier lot, témoin, n'a rien reçu d'autre ; le second lot a reçu en outre de l'arginine (1 mMol/kg) ; le troisième lot a reçu de l'acide malique (5 mMol/kg) associé à de l'arginine par voie intra-péritonéale.

Constatation : tous les animaux du premier et deuxième lot meurent dans l'heure qui suit. Dans le troisième lot, il y a 70 % de survie.

Donc, l'arginine, seule, est impuissante à protéger les animaux de l'intoxication ; par contre, l'association arginine-acide malique apparaît très efficace.

- *Seconde expérience*, démontrant l'action de l'arginine-acide malique sur l'hyperammoniémie produite par l'intoxication ammoniacale. Les conditions expérimentales sont donc les mêmes que précédemment ; là aussi, nous avons fait 3 lots, afin de comparer les effets de l'arginine seule à ceux du traitement mixte.

(1) Expériences effectuées à la Salpêtrière, par MM. HECHT et POTTET, sous la direction du Professeur Agrégé NORDMANN.

Les animaux ont été sacrifiés dix minutes après l'injection du toxique, et les dosages d'ammoniémie faits immédiatement.

Résultats :

— premier lot (témoin) : $4,92 \pm 0,61$ mMol/cm³ ;

— deuxième lot (arginine seule) : $3,25 \pm 0,54$ mMol/cm³ ;

— troisième lot (traitement mixte) : $2,12 \pm 0,37$ mMol/cm³.

La réduction de l'ammoniémie est donc beaucoup plus marquée lors de l'association arginine-acide malique.

L'expérimentation a donc montré, d'une part l'action favorable de ce nouveau traitement sur le pronostic vital, d'autre part une remarquable efficacité de l'arginine-acide malique dans la lutte contre l'hyperammoniémie. Ces résultats expérimentaux favorables ont permis de faire une étude clinique.

ETUDE CLINIQUE

I. - Etude de 29 cas survenus en dehors du coma

Les malades sur lesquels fut essayée cette nouvelle méthode thérapeutique étaient représentés par des hommes et par des femmes dont l'âge s'étagait entre trente-six et soixante-dix-sept ans. Tous les malades étaient des éthyliques, sauf 3 qui présentaient des cirrhoses, dont l'une était post-hépatique, et deux autres d'origine inconnue.

Au total :

- 21 malades présentaient une cirrhose ;
- 4 malades ont présenté des hématomés ;
- 2 malades avaient une hépatite alcoolique sans signes évidents de cirrhose constituée ;
- 3 malades présentaient des troubles psychiques sans cirrhose évidente.

Modalités du traitement :

Tous les malades ont reçu une ampoule par jour, I.V., pendant quinze jours, sauf :

- 1) 2 malades qui n'ont reçu qu'une ampoule/jour pendant huit jours.
- 2) 1 malade a reçu 2 ampoules/jour.
- 3) 2 malades ont été traités par perfusion I.V. ; l'un 2 flacons, l'autre 4 flacons/jour.
- 4) Enfin 2 malades, traités par ampoule, ont reçu un traitement de consolidation pendant huit jours.

OBSERVATIONS

• OBS. N° 1 — *Mme Rév... Marcelle*, quarante-cinq ans

La malade est hospitalisée dans le service en raison de troubles neurologiques au cours d'un éthylysme chronique. Il existait une polynévrite avec aréflexie, une diminution de la force musculaire et des troubles de la sensibilité; enfin, une importante désorientation temporo-spatiale, témoin d'une encéphalopathie éthylique.

Les épreuves hépatiques faites avant et après traitement ont été les suivantes :

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	51	69
— Sérine	24	40
— Globulines	27	29
— Rapport S/G	0,90	1,4
— Thymol	26	25
— Kunkel	55	22
— Ammoniémie	1,25	0,45

— *Traitement* : Rocmaline, une ampoule par jour pendant quinze jours. Vitamine B.

Résultats :

- Amélioration des troubles psychiques.
- Amélioration de l'ammoniémie et du taux des protides (taux global et rapport S/G).

• OBS. N° 2 — *Lec... Virginie*, cinquante-cinq ans

La malade est entrée dans le service pour éthylysme avec polynévrite et troubles psychiques évoquant une encéphalopathie éolique. Traitée d'une part pendant dix jours avec un flacon de Rocmaline par jour et vitamine B, l'ammoniémie était descendue de 2,40 mg à 1 mg. D'autre part, les épreuves hépatiques étaient imparfaitement revenues à la normale au bout de deux mois, ce qui a nécessité un traitement de consolidation de quinze jours à raison d'une ampoule I.V. par jour d'acide malique-arginine.

Voici quels furent les différents bilans hépatiques :

	<i>A l'entrée</i>	<i>Deux mois après</i>	<i>Quinze jours après</i>
— Protides	54,5	62,5	65,5
— Sérine	30	37	37,5
— Globulines	24,5	25,5	28
— Rapport S/G	1,20	1,45	1,30
— Thymol	6	14	20

	A l'entrée	Deux mois après	Quinze jours après
— Kunkel	34	54	21
— Gros	2,9	1,9	1,9
— Ammoniémie	2,40		0,50

Conclusion :

Bonne action clinique pour consolider un résultat déjà favorable.
Action remarquable sur l'ammoniémie.

• OBS. N° 3 — *M. Vas... Paul*, trente-six ans

Le malade entre dans le service pour troubles du comportement.

Antécédents : rupture de rate par traumatisme ; au cours de cette hospitalisation, on découvre un diabète pancréatique qui, par la suite, fut mal équilibré étant donné l'indocilité du malade. Devant le comportement du patient, on demande un bilan hépatique qui montre une protidémie à 67 g avec un rapport S/G à 1,15 et des épreuves de floculation normales. Mais l'ammoniémie est à 2,20 mg.

Étant donné les troubles du comportement qui ne peuvent être mis sur le compte d'une hypoglycémie insulinaire (glycémie à 1,70), le malade est mis, en raison de son hyperammoniémie, aux ampoules injectables de Rocmaline.

Les troubles du comportement s'améliorent rapidement, mais le dosage de l'ammoniémie après traitement ne montre aucune modification par rapport aux taux antérieurs (2,20 mg).

Conclusion :

Troubles du comportement chez un diabétique. Hyperammoniémie.

Amélioration clinique après traitement par les ampoules injectables de Rocmaline, mais pas de modification biologique du dosage de l'ammoniémie.

• OBS. N° 4 — *Mme Mas... Louise*, soixante-cinq ans

Malade entrant dans le service pour récurrence d'hématémèse (quatre en un an) en rapport avec une cirrhose d'étiologie inconnue s'accompagnant de volumineuses varices œsophagiennes. À son entrée dans le service, l'importance de l'hématémèse nécessite d'abondantes transfusions et la pose d'une sonde de Blackmore.

Le bilan est le suivant à l'entrée :

— Protides	59
— Sérine	28
— Globulines	31
— Rapport S/G ...	0,9
— Thymol	94
— Kunkel	110
— Gros	1,25
— Ammoniémie	2,80

— *Traitement :* injections I.V. de Rocmaline associées à la Néomycine pendant une semaine.

Résultats :

A l'issue du traitement, l'ammoniémie est revenue à 0,90.

Donc, réduction rapide d'une ammoniémie très importante due à une hémorragie digestive.

• OBS. N° 5 — *Mme Arm... Renée*, quarante-cinq ans

La malade entre dans le service pour hématomérose. Il s'agit d'une éthylique avouée aux antécédents polynévritiques. C'est le quatrième épisode hémorragique survenant chez cette malade. Tous étaient dus à une gastrite, hypertrophique. Par ailleurs, il n'existait aucun trouble encéphalitique. Etant donné l'élévation de l'ammoniémie à 1,20 mg, la malade est mise au traitement mixte arginine-acide malique (une injection I.V. par jour pendant quinze jours).

Voici le résultat des épreuves hépatiques avant et après traitement :

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	62	78,5
— Sérine	33	41,5
— Globulines	29	37
— Rapport S/G	1,15	1,1
— Thymol	14	25
— Kunkel	42	22
— Gros	1,7	1,9
— Ammoniémie	1,20	0,5

Conclusion :

Si l'amélioration des protides sanguins est relativement discrète, par contre l'hyperammoniémie a été entièrement réduite.

• OBS. N° 6 — *M. Coe... Georges*, cinquante-huit ans

Il s'agit d'un éthylique avéré présentant une insuffisance respiratoire avec retentissement cardio-vasculaire et une importante hépatomégalie (septième espace sur la ligne mamelonnaire et bord inférieur à l'ombilic). Les tests hépatiques ont confirmé l'hépatite éthylique. Ceux-ci, pratiqués avant et après traitement par Rocmaline I.V., ont donné les résultats suivants :

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	67,5	84
— Sérine	42	48,5
— Globulines	25,5	35,5
— Rapport S/G	1,65	1,35
— Ammoniémie	1,90	0,90

Conclusion :

Excellente action sur l'ammoniémie.

Augmentation des protides totaux.

• OBS. N° 7 — *M. Sai... Marcel*, soixante-six ans

Le malade entre dans le service pour une épistaxis dont on recherche l'origine. On met en évidence la notion d'un éthylysme certain qui s'accompagne de troubles psychiques ; le diagnostic posé est celui d'une stéatose hépatique.

Avant et après traitement, par une ampoule de Rocmaline I.V. par jour pendant quinze jours, les bilans hépatiques ont été les suivants :

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	78	79
— Sérine	40	33
— Globulines	38	46
— Rapport S/G	1,05	0,70
— Thymol	19	9
— Kunkel	85	108
— Gros	1,5	1,2
— Ammoniémie	0,80	0,50

Conclusion :

Baisse sensible de l'ammoniémie chez un éthylique lors d'une stéatose hépatique.

• OBS. N° 8 — *Mme Nic... Adèle*, soixante-deux ans

La malade entre dans le service pour cirrhose en phase de décompensation. Il y a trois ans, était survenue une ascite traitée et asséchée par corticothérapie. A son entrée, la malade présentait une poussée ictéro-ascitique, due à une persistance de l'intempérance. On ne notait pas de trouble psycho-encéphalitique. Par contre, rapidement se fit jour une insuffisance rénale.

Les bilans hépatiques successifs n'ont guère montré d'amélioration lors de cette grande insuffisance hépatique. Malgré cela, on a pu constater une baisse de l'ammoniémie qui passa de 1 mg à 0,50 mg.

(Le traitement avait été identique à celui des cas précédents.)

• OBS. N° 9 — *M. Kas... André*, cinquante-six ans

Le malade entre dans le service pour cirrhose post-nécrotique. Dans les antécédents on notait une hépatite infectieuse ; par ailleurs existait un émolisme certain. A son entrée, le malade présente une ascite, un ictère et des troubles psychiques à type de dépression ; ces derniers ne semblent pas devoir être mis sur le compte d'une encéphalopathie porto-cave, mais plutôt sur celui d'une affection purement psychiatrique.

Traité par corticothérapie et une ampoule de Rocmaline quotidienne pendant quinze jours, les résultats ont surtout porté sur les épreuves hépatiques, et non pas tellement sur l'ammoniémie.

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	58	74
— Thymol	146	24
— Kunkel	115	67
— Ammoniémie	0,65	0,80

• OBS. N° 10 — *Mme Per... Hélène*, trente-six ans

Cette malade avait présenté un épisode comateux lors d'une cirrhose décompensée. Le tableau clinique réalisé laissait peu d'espoir ; malgré tout, la guérison fut obtenue par un traitement dans lequel entraient, entre autres médicaments, de la Rocmaline en perfusion. Bien que la conscience de la malade fut normale, l'ammoniémie persistait à 1,50 mg.

Un traitement de consolidation permit, en donnant une ampoule de Rocmaline par jour pendant quinze jours, d'abaisser ce taux à 0,85 mg.

• OBS. N° 11 — *Mme Ben... Blanche*, soixante-dix-sept ans

Cette malade a présenté une première poussée ascitique en août 1961 et se trouve être par ailleurs porteuse d'un myxœdème. L'étiologie éthylique fut confirmée par les examens biologiques et la ponction-biopsie du foie. Assèchement de l'ascite ; intervention pour hernie ombilicale et retour en médecine pour placement. Ceci a permis de faire deux bilans, avant et après traitement par une ampoule de Rocmaline par jour pendant quinze jours.

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	64	71
— Sérine	26,5	32
— Globulines	37,5	39
— Rapport S/G	0,70	0,80
— Thymol	177	162
— Kunkel	240	62
— Ammoniémie	0,60	0,45

Conclusion :

Bonne action sur les épreuves de floculation, plus discrète sur protides et ammoniémie ; mais notons que celle-ci était peu perturbée au départ.

• OBS. N°s 12 et 13 — *Mme Nul... Blanche*, soixante-douze ans

PREMIER TRAITEMENT :

Cette malade entre dans le service pour épistaxis chez une hypertendue. L'imprégnation éthylique est manifeste (un litre de vin et un litre de bière par

jour). On notait une importante hépatomégalie et quelques troubles psychiques. Outre les perturbations biologiques habituelles, l'ammoniémie était à 1,50 mg. Traitée de façon identique, l'hyperammoniémie ne chute pas et monte jusqu'à 3 mg.

Conclusion : échec.

SECOND TRAITEMENT :

Etant donné le mauvais résultat obtenu, on passe à deux ampoules d'arginine-acide malique, par jour pendant huit jours. L'ammoniémie revient alors à 1,20 mg.

Conclusion :

Amélioration très nette, mais ayant nécessité une dose double à celle utilisée dans les autres cas.

• OBS. N° 14 — *M. Guy... Marcel*, soixante-cinq ans

Le malade entre dans le service pour cirrhose avec ascite, œdèmes des membres inférieurs et signes d'hypertension portale (varices œsophagiennes importantes).

On traite par cortancyl et diurilix ; en prévention d'une encéphalopathie porto-cave, on adjoint des ampoules de Rocmaline pendant les trente-cinq jours que dure le traitement.

Voici les résultats obtenus :

	<i>A l'entrée</i>	<i>15^e jour</i>	<i>35^e jour</i>
— Protides	59,10		71
— Sérine	21,5		32,5
— Rapport S/G	0,60		0,85
— Thymol	80		40
— Kunkel	152		125
	0,80	0,60	1,10

Conclusion :

Traitement efficace au début, mais se révélant insuffisant par la suite.

• OBS. N° 15 — *M. Dum... Gentil*, cinquante-trois ans

Gastrectomisé pour ulcère en 1947, ce malade présente une hépatomégalie d'étiologie éthylique (deux litres de vin par jour). Traité par vitamines B, extraits hépatiques et injections I.V. de Rocmaline pendant vingt jours. Les bilans faits avant et après traitement ont montré ceci :

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	67,5	81
— Sérine	32	40,5
— Globulines	35,5	40,5
— Rapport S/G	0,90	1

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Thymol	24	105
— Kunkel	102	93
— Gros	1,5	1,4
— Ammoniémie	1,60	0,85

Conclusion :

Amélioration moyenne du taux global des protides, mais plus importante de l'ammoniémie.

• OBS. N° 16 — *M. Pin... Emile*, quarante-deux ans

Ethylique porteur d'une hémochromatose qui détermine une cirrhose avec poussée ictéro-ascitique et nombreuses hématémèses ; le tout s'accompagnant d'une hypertension portale, mais sans importante perturbation biologique. Ces deux derniers éléments ont fait décider d'une anastomose porto-cave.

A titre préventif, on décide un traitement par la Rocmaline afin d'éviter une poussée d'hyperammoniémie dans les suites opératoires. Les taux étaient de 0,75 mg avant traitement et de 1,33 mg après.

Résultat :

Donc échec apparent du traitement, mais il est à noter que les dosages ont dû être faits dans deux laboratoires différents.

• OBS. N° 17 — *M. Bou... Albert*, soixante-six ans

Ce malade entre dans le service pour cirrhose éthylique avec ascite et signes d'hypertension portale.

A l'entrée, l'ammoniémie était de 0,90 mg.

Traitement I.V. de Rocmaline pendant vingt jours.

Au huitième jour l'ammoniémie était de 0,80 mg.

Il fut impossible d'avoir le taux définitif après traitement, étant donné la survenue d'une issue fatale par rupture de varices œsophagiennes.

• OBS. N° 18 — *Mme Min... Renée*, quarante et un ans

La malade entre dans le service pour ascite, œdèmes des membres inférieurs, oligurie et léger syndrome hémorragique. Antécédents : ictère ayant récidivé deux fois ; malgré tout, l'étiologie éthylique est la plus vraisemblable étant donné le contexte, ce qui d'ailleurs est confirmé par la biologie :

— Protides : 62,5 g avec rapport S/G : 0,80.

— Ammoniémie : 1,90 mg.

Traitement : Cortancyl, Rocmaline I.V.

Au bout de quinze jours, protides et floculation sont inchangées, mais l'ammoniémie est tombée à 0,90 mg. Ceci permet de mettre la malade à l'aldactone qui assèche complètement l'ascite. Sortie après un mois d'hospitalisation.

• OBS. N° 19 — *Mme Len... Marianne*

Malade éthylique avouée depuis vingt ans, entre dans le service pour cirrhose décompensée avec subictère, hémorragies (gingivorragies, purpura), ascite et circulation collatérale. Par ailleurs, troubles psychiques et somnolence importante, ainsi qu'une hypertonie des membres supérieurs : tout ceci était hautement évocateur d'une encéphalopathie éthylique.

— *Traitement* : Rocmaline en perfusion avec cortancyl et néomycine.

Amélioration de l'ammoniémie qui chute de 2,40 mg à 1 mg puis à 0,65 mg parallèlement, les troubles mentaux et l'hypertonie disparaissent.

Traitement de consolidation par injections I.V. La malade sort quinze jours après en bon état général. Quant aux épreuves hépatiques perturbées, elles n'ont pas été modifiées par le traitement.

• OBS. N° 20 — *M. Ber... Auguste*, soixante-neuf ans

Le malade énotique, diabétique, entre dans le service pour une cirrhose décompensée avec œdèmes et ascite très importante.

A son entrée le bilan était le suivant :

- Protides : 68 g et rapport S/G : 1 ;
- Thymol : 46 M ;
- Kunkel : 72 M ;
- Gros : 2,9 ;
- Ammoniémie : 1,70 mg.

Traitement : cortancyl, glucidorol et 4 ampoules par jour de Rocmaline. Le douzième jour, l'ammoniémie est à 1,30 mg. On prolonge le traitement avec une ampoule par jour pendant quinze jours. A cela s'ajoutent des diurétiques.

A l'issue de ce traitement, le bilan était le suivant :

- Protides : 67,5 g et rapport S/G : 1,20 ;
- Thymol : 29 M ;
- Kunkel : 72 M ;
- Gros : 2,5 ;
- Ammoniémie : 1,10 mg.

Vingt jours plus tard, un contrôle est pratiqué et montre une ammoniémie à 1 mg.

Neuf jours plus tard, le malade est somnolent et présente une ammoniémie à 1,50 mg. Il est traité par perfusions de Rocmaline pendant huit jours, ce qui permet de redescendre à 0,90 mg avec disparition des troubles nerveux.

Le malade sort sur sa demande.

Conclusion :

Echec lors du premier traitement dû aux diurétiques.

Succès à la deuxième tentative par perfusions.

• OBS. N° 21 — *Mme Sar... Clotilde*, soixante ans

Malade, éthylique connue et suivie depuis 1956 pour syndrome hémorragique ayant entraîné une hématomérose en 1959 avec ascite et hyperammoniémie à 1,60 mg. Nouvelle hématomérose importante (2.300.000 G.R.) qui nécessite la pose d'une sonde de Blackmore, permettant ainsi de juguler l'hémorragie.

L'ammoniémie était alors à 0,90 mg, à l'entrée de la malade.

— *Traitement* : perfusion de deux flacons de Rocmaline par jour pendant trois jours.

L'ammoniémie baisse à 0,65 mg ; quinze jours après, un nouveau bilan montre qu'elle est remontée à 1,10 mg.

Cette rechute entraîne un traitement de consolidation de quinze jours. L'ensemble des tests hépatiques pratiqués chez cette malade, avant et après traitement de consolidation, ont été les suivants :

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
— Protides	50	67,5
— Sérine	25	32
— Globulines	25	35,5
— Rapport S/G	1	0,9
— Thymol	63	23
— Kunkel	72	128
— <i>Ammoniémie</i>	1,10	0,60

Conclusion :

Action très nette sur l'ammoniémie.

Action beaucoup plus discrète sur le reste des épreuves hépatiques.

• OBS. N°s 22, 23 — *M. Baz... Roger*, cinquante-six ans

PREMIER TRAITEMENT :

Le malade entre dans le service pour nouvelle poussée de décompensation de cirrhose éthylique, cirrhose qui était connue depuis un an. Il existe une ascite, des œdèmes et une hypertension portale. Traitement : corticothérapie, antibiothérapie et aldactone. L'ammoniémie monte à 1 mg et on prescrit un traitement de vingt jours par la Rocmaline. Résultat : échec, car l'ammoniémie atteint 1,20 mg. Quant aux autres fonctions hépatiques, les protides restent inchangées et les épreuves de floculation s'améliorent discrètement.

SECOND TRAITEMENT :

Le malade, quinze jours après, fait un coma hépatique profond, pour lequel on prescrit trois flacons de Rocmaline par quarante-huit heures pendant une semaine en perfusion I.V.

L'ammoniémie passe de 1,20 mg à 0,60 mg.

On fait un traitement de consolidation de quinze jours par injections I.V. Malgré cela, l'ammoniémie remonte à 1,20 mg.

Le malade se met à présenter de gros troubles psychiques et finit par mourir lors d'une hématomatose incontrôlable.

Conclusion :

Réussite partielle puisque le traitement n'a pu que retarder l'échéance fatale.

• OBS. N° 24 — *Mme Mar... Augustine*, soixante-dix ans

Malade opérée d'une cholécystostomie pour oddite scléreuse. A l'intervention, on trouve un foie cirrhotique clouté, non atrophique, et une sclérose généralisée du carrefour hépato-biliaire. Antécédents : éthylique nul, mais ictère il y a vingt ans. La biopsie confirme l'existence d'une cirrhose inflammatoire nodulaire évolutive.

On pouvait noter : un rapport S/G : 0,70

— Thymol : 240 M ;

— Kunkel : 175 M ;

— Ammoniémie : 0,80 mg.

— *Traitement* : cortancyl et arginine-acide malique, I.V.

Résultat :

Ammoniémie à 0,90 mg ; épreuves fonctionnelles inchangées.

Echec.

• OBS. N°s 25 et 26 — *Mme Rob... Léonie*

PREMIER TRAITEMENT :

La malade entre dans le service pour cirrhose éthylique avec gros foie, ascite, ictère et hypertension portale. On notait également une forte obnubilation et de gros troubles de la mémoire : tous signes témoignant d'une encéphalopathie porto-cave.

Le rapport S/G était à 0,65 et l'ammoniémie à 1,30 mg. La malade est traitée par Cortancyl et Rocmaline (une ampoule par jour pendant quinze jours).

Evolution clinique favorable : disparition de tous les signes encéphalitiques. Par contre, l'ammoniémie monte à 2 mg. Donc échec biologique.

SECOND TRAITEMENT :

Quatre jours après l'examen précédent, on refait un taux d'ammoniémie qui est à 2,80 mg. On décide d'un nouveau traitement, en doublant la dose (deux ampoules par jour pendant quinze jours). Au bout de huit jours l'ammoniémie est redescendue à 0,90 mg. Mais en fin de traitement, celle-ci est à 1,10 mg, alors que la malade va parfaitement bien.

Conclusion :

Action indiscutable de ce traitement, au début, mais qui s'est partiellement épuisé par la suite. En tous cas, les troubles psychologiques ne sont pas réapparus.

• OBS. N° 27 — *Mme Bro... Paule*, cinquante-huit ans

Cette malade entre dans le service pour cirrhose ascitique. Depuis six semaines, la malade présentait un ictère qui allait en s'accroissant. Le contexte éthylique était évident. A l'entrée, on notait un gros foie, une ascite et une petite circulation collatérale. Il existait un tremblement mais pas de flapping tremor. Quelques jours après, survint une petite hématurie.

Le bilan hépatique a montré ceci, à l'entrée :

- Protides : 72 g ;
- Rapport S/G : 0,50 ;
- Thymol : 120 M ;
- Kunkel : 190 M ;
- Gros : 0,8 ;
- Bilirubinémie : 64 mg ;
- Ammoniémie : 0,30 mg.

Quelques jours après apparition d'une somnolence et d'un flapping tremor : pas d'hypertonie.

— *Traitement* par 4 flacons d'arginine-acide malique. Trois jours après le début de celui-ci, l'ammoniémie tombait à 0,80 mg, puis à 0,60 mg. Enfin elle remontait à 0,65 et à 0,75 mg.

Evolution terminale.

• OBS. N° 28 — *Mme Mas... Louise*, soixante-cinq ans

Cette malade présentait une cirrhose dont l'étiologie non éthylique n'a pu être prouvée mais semble certaine. Son histoire est émaillée d'accidents hémorragiques importants et nombreux :

— Juillet 1959 : hématurie ayant nécessité 24 transfusions ; la laparotomie montre un foie clouté cirrhotique.

— 1960 et mars 1962 : deux hématuries traitées médicalement.

— Septembre 1962, la malade présente 2 hématuries dans la même semaine et se fait hospitaliser. A son entrée, on notait : un foie descendant à l'ombilic, une splénomégalie importante ; anémie à 2.600.000 G.R. La radio montrait des varices œsophagiennes. Traitement d'urgence : sonde de Blackmore et transfusions. Les épreuves hépatiques étaient les suivantes :

- Protides : 59 g ;
- Rapport S/G : 0,9 ;
- Thymol : 94 M ;
- Kunkel : 110 M ;
- Gros : 1,25 ;
- Ammoniémie : 2,80 mg ;
- Bilirubinémie : 15 mg.

La malade reçoit 2 flacons par jour de Rocmaline pendant huit jours ; l'ammoniémie tombe à 0,90 mg. Puis survient une rechute à 1,10 mg : traitement

par 2 ampoules par jour I.V. de Rocmaline pendant sept jours. L'ammoniémie tombe à 1 mg puis à 0,90 mg. Le taux global des protides était à 79 g et les tests de floculation sont toujours perturbés.

La malade subit une anastomose porto-cave le 21 novembre 1962. Actuellement, elle se porte bien, les varices ont disparu, la rate également, il n'existe pas de signe encéphalitique.

Conclusion :

Succès de la thérapeutique sur l'hyperammoniémie.

• OBS. N° 29 — *M. Du... Eugène*, cinquante-huit ans

Ce malade, porteur d'une cirrhose connue de longue date et d'un diabète équilibré, entre dans le service pour troubles psychiques et tremblement; il s'agit du troisième épisode de ce genre.

A l'entrée, il existait une désorientation temporo-spatiale, une obnubilation, une somnolence et une vive excitabilité. On notait de plus : un flapping tremor, un foetor discret, une hépatomégalie à quatre travers de doigt et une ascite minime.

Le bilan hépatique était le suivant :

- Protides : 68 g ;
- Rapport S/G : 1 ;
- Mac Lagan : 104 M ;
- Kunkel : 108 M ;
- Gros : 1,2 ;
- Bilirubinémie : 24 mg ;
- Taux de prothrombine : 74 % ;
- Ammoniémie : 1,75 mg.

— *Traitement* : 2 ampoules I.V. de malate-arginine tous les jours pendant quinze jours.

Résultat :

Au sixième jour, ammoniémie à 1,10 mg.

Au quinzième jour, ammoniémie à 0,85 mg.

Par ailleurs, les signes cliniques disparaissaient.

Au total : bon résultat.

* *

EN CONCLUSION

Nous avons noté une amélioration du taux de l'ammoniémie dans 19 cas (*obs. n°s 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 26, 27, 28 et 29*), c'est-à-dire quand celui-ci dépassait 1 milligramme ; mais il est à noter que ce taux a diminué, parfois, quand il était inférieur à 1 milligramme.

Le taux des protides sanguins et leur répartition qualitative ont été améliorés dans 9 cas (*obs. n^{os} 5, 6, 11, 14, 15, 20, 21, 24 et 28*). Mais cette affirmation est plus criticable, étant donné les autres éléments du traitement (corticothérapie surtout) qui ont leur action propre sur ces protides.

Quant à l'amélioration clinique, elle fut parallèle à la chute de l'ammoniémie, lorsque celle-ci fut présente, mais de plus on a pu constater, dans 3 observations (*obs. n^{os} 2, 3, 25*), une disparition des troubles psycho-encéphalitiques, alors que le taux d'ammoniémie n'avait pas été modifié. Dans quelques cas, on a dû utiliser une dose double à celle utilisée dans les autres cas, mais ceci n'eut aucun inconvénient, étant donné la bonne tolérance du traitement.

Au total : 69 % DE RÉSULTATS FAVORABLES.

Dans 9 cas, l'action biologique a été nulle (*obs. n^{os} 2, 3, 9, 16, 22, 23, 25, 24, 12*). mais dans 2 cas un second traitement fut efficace. Enfin, parmi ces échecs, dans 2 cas l'ammoniémie était normale au départ.

II. - Etude clinique de 28 épisodes comateux survenus chez 25 malades différents

L'âge de ces malades s'étagait entre vingt-neuf et soixante-sept ans. Il s'agissait dans la plupart des cas de cirrhose d'origine éthylique (22 cas); notons que, parmi ceux-ci, il y avait un adénocancer. Les 3 autres cas étaient représentés par des hépatites virales : la première était une hépatite virale pure, la seconde, une cirrhose post-hépatitique, et la troisième, une hépatite fulminante post-transfusionnelle.

Modalités du traitement :

Perfusion de malate-arginine : 3 ou 4 flacons par jour, selon la profondeur du coma et le taux d'ammoniémie au départ ; un seul malade a reçu 2 flacons seulement par jour. Les autres éléments de la thérapeutique ont été essentiellement représentés par une antibiothérapie (auréomycine surtout, à visée intestinale) et une corticothérapie représentée par du cortancyl et de l'hémi-succinate d'hydrocortisone.

Notons que l'étiologie de ces épisodes comateux a pu être déterminée dans 11 cas : il s'agissait de quatre hémorragies digestives, de trois épisodes diarrhéiques fébriles, de deux surinfections et d'une cure de chlorothiazide.

OBSERVATIONS

• OBS. N° 1 — *M. Lai... Rodolphe*, soixante ans

Hospitalisé en novembre 1959 pour cirrhose ascitique.

Antécédents : deux ans auparavant, ictère dû à une hépatite virale qui se prolonge trois mois, mais le malade ne peut reprendre son travail que seulement après trois mois de convalescence.

Septembre 1959 : importante poussée ascitique et œdémateuse avec circulation collatérale. Diagnostic : cirrhose méta-ictérique. Il existe, malgré tout, un discret facteur énolique. A l'entrée, on notait :

- Protides : 61 g ;
- Rapport S/G : 0,85 ;
- Thymol : 124 M ;
- Kunkel : 113 M ;
- Bilirubinémie : 42 mg.

Premier coma :

Survenu d'emblée, il est profond et s'accompagne d'une hypertonie des membres inférieurs, ainsi que d'un signe de Babinski bilatéral. *Ammoniémie* à 1,8 mg.

E.E.G. : très altéré (ondes delta diffuses et altérations paroxystiques complexes pointe-onde).

— *Traitement* : 4 flacons de soluté arginine-acide malique, contenant également de l'auréomycine.

Trois jours après, disparition complète du coma, *ammoniémie* à 0,80 mg et normalisation électrique. On arrête le traitement quatre jours après son début.

Second coma :

Quinze jours après, mais ne s'accompagnant pas d'hypertonie. *Ammoniémie* : 2,1 mg. On reprend le traitement de façon identique. Mais aucune amélioration : *ammoniémie* à 2,40 mg, puis à 2,90 mg ; enfin, azotémie à 1,85 g. Décès.

Autopsie :

Petit foie clouté présentant une masse de la taille d'une mandarine, fortement nécrosée et entourée de nodules disséminés dont l'histologie révèle qu'il s'agit d'un *adéno-cancer*.

Conclusion :

Bons résultats lors du premier épisode comateux, mais échec lors du deuxième, qui se trouvait, de par la nature même de l'affection au-dessus de toute thérapeutique.

• OBS. N° 2 — M. G... Roger, quarante-six ans

Hospitalisé pour cirrhose alcoolique hypertrophique avec grosse atteinte de l'état général ; le diagnostic fut confirmé par biopsie hépatique.

Sorti sur sa demande, au bout de trois semaines, le malade entre à nouveau en pleine poussée ictéro-ascitique à laquelle s'associe une torpeur profonde. Le lendemain, coma avec hypotonie, R.O.T. faibles et perturbations à l'E.E.G. (ondes rapides de faibles amplitudes et asymétrie des deux hémisphères).

Bilan :

- Protides : 65 g ;
- Rapport S/G : 0,75 ;
- Floculation peu différente de la normale ;
- Bilirubinémie : 85 mg ;
- *Ammoniémie* : 1,8 mg.

— *Traitement* : pendant quatre jours, trois flacons d'arginine-acide malique par jour.

Amélioration progressive de la conscience les deux premiers jours, récupération complète le cinquième. Disparition des troubles électriques précités. *L'ammoniémie fut successivement de : 1,8, 1,5, 0,7, 0,6 et 0,5 mg.*

Deux mois après, importante hématémèse (2.860.000 G.R.) entraînant une torpeur profonde avec *ammoniémie* à 1,6 mg.

— *Traitement* : outre 300 cm³ de sang, on donne 3 flacons d'acide malique-arginine. Evolution favorable en quarante-huit heures : cliniquement et biologiquement (*ammoniémie successivement à 1,6, 1 et 0,6 mg*).

Conclusion :

Bons résultats du traitement sur deux épisodes comateux successifs, sur le plan clinique et biologique ; mais amélioration partielle électrique, étant donné l'apparition secondaire d'ondes α postérieures.

• OBS. N° 3 — M. D... Pierre, cinquante-sept ans

Hospitalisé pour cirrhose ascitique et grosse atteinte de l'état général. Tentative, partiellement réussie, d'assèchement par corticothérapie et testostérone.

Deux mois après, apparition de troubles psychiques : désorientation, confusion. *Ammoniémie à 0,90 mg*. En quarante-huit heures, constitution d'un coma avec flapping tremor.

Bilan :

- Protides : 78 g ;
- Rapport S/G : 0,75 ;
- Thymol : 169 M ;
- Kunkel : 190 M ;
- Bilirubinémie : 50 mg ;
- *Ammoniémie* : 2,15 mg.

— *Traitement* : pendant onze jours, le malade a reçu 4 flacons de Rocmaline par jour.

Pendant cette période, on a assisté à des améliorations cliniques et biologiques suivies de rechutes ; ces fluctuations sont schématisées ainsi :

	<i>Ammoniémie</i>	<i>Conscience</i>
1 ^{er} jour	2,15	— —
2 ^e »	2	— —
3 ^e »	1,1	+
4 ^e »	1,9	++
5 ^e »	1,9	++
6 ^e »	1,65	N
7 ^e »	1,5	—
8 ^e »	1	++
9 ^e »	1,2	++
10 ^e »	1,3	N
11 ^e »	0,5	N

Résultat :

Donc, en fin de traitement, les troubles psychiques avaient disparu et l'*ammoniémie* était normale.

• OBS. N° 4 — *Mme M... Renée*, cinquante-quatre ans

Grande éthylique, cette malade a été hospitalisée à diverses reprises pour cirrhose hypertrophique ascitique. Brusquement, elle présente un état d'agitation auquel fait suite une torpeur progressive ; le coma se complète en vingt-quatre heures, avec flapping tremor.

Traitée pendant cinq jours par 4 flacons quotidiens de malate-arginine, la malade s'améliore progressivement et, au bout de ce temps, son état psychique est considéré comme normal ; la malade quitte le service. Notons que les chiffres d'*ammoniémie* avaient été les suivants : 1,9, 1,2, 0,9, 0,6 mg.

Sept mois plus tard, la malade est à nouveau hospitalisée, porteuse d'une ascite volumineuse. Le bilan hépatique est alors le suivant :

- Protides : 56 g ;
- Rapport S/G : 0,6 ;
- Mac Lagan : 132 M ;
- Kunkel : 121 M.

— *Traitement* par chlorothiazide.

Quinze jours après, obnubilation ; le lendemain, coma léger sans contracture ni signe en foyer. On traite pendant quatre jours par 3 flacons de Rocmaline. Signalons, le lendemain du début du traitement, la survenue d'une importante hémorragie (1.960.000 G.R.) obligeant à transfuser la malade (300 cm³/jour).

L'évolution est favorable, avec disparition de tous les signes du coma.

Au cours de ce deuxième épisode, les taux d'*ammoniémie* ont été les suivants : 0,55, 0,6, 2,4, 1, 0,8 mg.

Donc, guérison clinique et biologique.

• OBS. N° 5 — *Mme J... Marie*, cinquante-neuf ans

Cette malade est hospitalisée à l'occasion d'un syndrome ictéro-ascitique, brusquement apparu au cours d'un épisode diarrhéique fébrile. Il s'agissait d'une éthylique notoire. L'ascite est importante, masquant le foie ; la note hémorragique est marquée.

Bilan à l'entrée :

- Protides : 70 g ;
- Rapport S/G : 75 ;
- Thymol : 39 M ;
- Kunkel : 110 M.

— *Traitement antibiotique* : amélioration passagère, mais quinze jours après son entrée, recrudescence de la diarrhée et de la fièvre, s'accompagnant d'une baisse de l'état général. Evolution vers un état confusionnel et stuporeux se terminant par un coma complet.

— *Traitement* par 4 flacons de malate-arginine pendant six jours. En fait, les perfusions sont arrêtées dès le troisième jour, la malade étant pleinement consciente : l'*ammoniémie* était tombée de 2,5 mg à 1 mg.

Notons que les taux de potassium ont été les suivants : 150, 170, 125 mg.

Il y a donc eu une hypokaliémie ; mais il ne semble pas qu'elle ait été à l'origine des troubles psychiques puisqu'elle fut à son maximum lorsque la conscience était normale.

• OBS. N° 6 — *Mme B... Cécile*, soixante-trois ans

Porteuse d'un ictère depuis un mois, la malade est hospitalisée pour gros foie accompagné d'une ascite rapidement abondante. L'alcoolisme est évident. Il existe des troubles psychiques (une certaine désorientation) et des signes discrets de polynévrite. L'E.E.G. est quasi normal.

Bilan à l'entrée :

- Protides : 77 g ;
- Rapport S/G : 0,75 ;
- Mac Lagan : 120 M ;
- Kunkel : 168 M ;
- Bilirubinémie : 100 mg ;
- Ammoniémie : 0,6 mg.

— *Traitement* : corticothérapie, auréomycine, régime désodé.

Quinze jours après, désorientation profonde et torpeur ; en outre, flapping tremor et fœtor hepaticus. Altération à l'E.E.G. avec phénomènes paroxystiques.

— *Traitement* : 4 flacons de malate-arginine, pendant six jours. Le cinquième jour du traitement, amélioration clinique (la malade répond aux questions), mais régression plus lente des perturbations électriques. Quant à l'épisode ictéro-ascitique, son évolution sera favorable.

Voici les différents chiffres de l'ammoniémie : 1,2, 1,8, 1,5, 1,3, 0,8, 0,8 mg.

Donc, évolution tant clinique que biologique, parfaitement satisfaisante d'un épisode encéphalitique au cours d'une cirrhose ictéro-ascitique.

• OBS. N° 7 — *Mme G... Jeanne*, soixante ans

Syndrome ictéro-ascitique chez une alcoolique. L'interrogatoire est rendu difficile par les troubles psychiques, parmi lesquels on notait une grande désorientation.

Bilan hépatique à l'entrée :

- Protides : 68 g ;
- Rapport S/G : 0,7 ;
- Thymol : 187 M ;
- Kunkel : 165 M ;
- Bilirubinémie : 100 mg.

— *Traitement* : corticothérapie et régime sans sel.

Vingt-six jours après, fièvre à 38°, torpeur et survenue d'un coma sans signe neurologique. L'ammoniémie est à 1,6 mg.

La malade reçoit 5 flacons de Rocmaline par jour ; en deux jours, retour complet de la conscience ; l'*ammoniémie* revient à 0,4 mg.

Conclusion :

Résultats cliniques et biologiques satisfaisants.

• OBS. N° 8 — *A... Suzanne*, cinquante-cinq ans

Cirrhose alcoolique, hypertrophique et ascitique.

La malade présente un épisode diarrhéique fébrile ; l'hémoculture pratiquée révèle la présence d'un colibacille. A cette occasion, survient une torpeur progressive, puis un coma complet avec hypertonie des quatre membres, Babinski gauche et fœtor hepaticus. L'*ammoniémie* est à 1,9 mg.

— *Traitement* : 4 flacons de malate-arginine par jour pendant cinq jours. Le quatrième jour, conscience normale et *ammoniémie* à 0,7 mg. Cependant, malgré l'antibiothérapie, la diarrhée persiste (auréomycine) ; celle-ci entraîne une hypokaliémie à 120 mg, sans conséquence clinique ; elle est d'ailleurs rapidement corrigée.

Donc, bonne action clinique et biologique, au cours d'une septicémie à colibacilles.

• OBS. N° 9 — *Alexandre*, soixante-deux ans

Cirrhose ascitique éthylique dont le diagnostic est posé à l'occasion d'une hémorragie intestinale assez abondante. Par ailleurs, existe une polynévrite des membres inférieurs.

Bilan hépatique à l'entrée :

- Protides : 72 g ;
- Rapport S/G : 0,70 ;
- Mac Lagan : 150 M ;
- Kunkel : 180 M ;
- B.S.P. : 15 mn, 33 % ; 45 mn, 22 %.

Deux jours après : torpeur, désorientation, raideur hypertonique des membres inférieurs. L'*ammoniémie* est à 1,9 mg. L'E.E.G. est perturbé avec souffrance diffuse et phénomènes paroxystiques.

— *Traitement* par 4 flacons de soluté acide malique-arginine. En deux jours, l'amélioration est véritablement spectaculaire : disparition du coma et de la raideur hypertonique. L'*ammoniémie* évolua ainsi : 1,9, 1,2, 0,9 et 0,7 mg.

Cette malade est morte trois mois plus tard d'une hémorragie foudroyante.

Conclusion :

Bonne évolution d'un épisode comateux aigu, retour de l'*ammoniémie* à la normale.

• OBS. N° 10 — *Jean B...*, quarante-deux ans

Cirrhétique connu de longue date, hospitalisé à l'occasion d'une poussée ictéro-ascitique et d'un état de somnolence qui s'aggrave rapidement vers le coma.

Bilan hépatique :

- Protides : 66 g ;
- Rapport S/G : 0,56 ;
- Mac Lagan : 36 V ;
- Ammoniémie : 2 mg.

— *Traitement* : 3 flacons quotidiens de malate-arginine.

Amélioration dès le lendemain ; la conscience est revenue quatre jours après. Ammoniémie à 0,90 mg. Le malade quitte le service un mois après son hospitalisation.

Conclusion :

Bon résultat clinique et biologique.

• OBS. N° 11 — *L... Léopold*, quarante-deux ans

Cirrhose alcoolique hypertrophique, hospitalisée lors d'une poussée ictéro-ascitique. Dix jours après, survenue de signes encéphalitiques, alors que le malade est traité par corticothérapie ; on note : désorientation, torpeur et flapping tremor.

Bilan fonctionnel hépatique :

- Protides : 80 g ;
- Rapport S/G : 0,80 ;
- Thymol : 295 M ;
- Kunkel : 302 M ;
- Ammoniémie : 2,2 mg.

— *Traitement* : 3 flacons de Rocmaline, tous les jours.

Le premier jour, le traitement semble sans effet ; coma vigile sans signe neurologique. En fait, rapidement, le coma se dissipe dans les deux jours qui suivent. La dernière ammoniémie est à 0,7 mg.

On peut donc conclure à un succès clinique et biologique.

• OBS. N° 12 — *J... Léontine*, cinquante-huit ans

Première hospitalisation :

Pour cirrhose hypertrophique, ascitique et œdémateuse ; assèchement complet après deux mois de corticothérapie.

Deuxième hospitalisation :

Pour surinfection pulmonaire (foyer pneumonique). À cette occasion, on fait un bilan hépatique :

- Protides : 68 g ;

- Rapport S/G : 0,75 ;
- Thymol : 192 M ;
- Kunkel : 164 M.

Huit jours après : désorientation, torpeur, contracture oppositionnelle des membres inférieurs et flapping tremor. L'ammoniémie est à 2,1 mg.

— *Traitement* : arginine-acide malique (4 flacons/jour), antibiothérapie.

Résultats :

Le lendemain, amélioration de la conscience et disparition de la contracture.

Le surlendemain, conscience normale. Ammoniémie à 0,7 mg.

• OBS. N° 13 — G... Eliane

Cette malade est porteuse depuis longtemps d'une cirrhose hypertrophique (avec subictère chronique) que l'histologie permet de considérer comme post-hépatique très probable, bien qu'il existe un facteur éolique certain. En cours d'évolution, l'hémoculture pratiquée par deux fois a permis de diagnostiquer une septicémie à colibacilles.

En octobre 1959, apparition pour la première fois de manifestations psycho-encéphalitiques : obnubilation, torpeur, raideur hypertonique des membres inférieurs et flapping tremor. Ces troubles semblent être consécutifs à l'administration de chlorothiazide.

Bilan pratiqué à l'entrée :

- Protides : 68 g ;
- Rapport S/G : 0,9 ;
- Thymol : 42 M ;
- Kunkel : 145 M ;
- Ammoniémie : 1,9 mg.

— *Traitement* : antibiotiques et Rocmaline (3 flacons/jour).

Résultats :

Amélioration et retour à l'état antérieur trois jours plus tard. Après un clocher de l'ammoniémie à 2,1 mg, celle-ci redescend à 0,7 mg.

• OBS. N° 14 — G... Manna, cinquante-huit ans

Cirrhose alcoolique hypertrophique avec splénomégalie.

Nombreuses poussées ictéro-ascitiques régressant sous cortancyl et régime sans sel. Lors d'une surcharge protidique, apparition d'une obnubilation progressive, d'un flapping tremor évoluant rapidement vers un coma ; E.E.G. très perturbé : altérations de type hépatique.

— *Traitement* : pendant huit jours, perfusion de 4 flacons/jour de malate-arginine.

L'encéphalopathie s'améliore lentement, et après des périodes d'améliorations et de rechutes, les troubles de la conscience et les signes neurologiques ont complètement disparu.

L'ammoniémie évolua ainsi :

— deuxième jour : 2 mg ;

— huitième jour : 1 mg ;

— dixième jour : 0,8 mg.

Conclusion :

Evolution satisfaisante après rechutes.

• OBS. N° 15 — *P... Eugénie*, cinquante-neuf ans

Cirrhose hypertrophique ascitique traitée sans succès par corticothérapie.

— Le 20 avril 1959 : troubles psychiques (euphorie anormale, actes illogiques).
Ammoniémie à 1,7 mg.

Traitement par 3 flacons quotidiens de Rocmaline.

— Le 29 avril 1959 : ammoniémie à 1,9 mg.

— Le 2 mai 1959 : amélioration ; la malade répond aux questions (ammoniémie à 0,5 mg).

— Le 6 mai 1959 : aggravation, torpeur profonde (A. à 0,6 mg).

— Le 7 mai 1959 : Décès.

Autopsie :

Cirrhose hypertrophique ; pas de trace d'hémorragie digestive.

Conclusion :

Evolution fatale sous traitement, malgré une amélioration clinique passagère et biologique.

• OBS. N° 16 — *Le C... Yves*, vingt-neuf ans

A la suite d'un accident du travail, ce malade est amputé du membre supérieur gauche et reçoit deux transfusions de sang.

Un mois plus tard, apparaissent des troubles dyspeptiques précédant de peu un ictère d'aspect tout d'abord banal. Cependant, à la troisième semaine, se manifeste une asthénie intense et progressive. Puis surviennent torpeur et troubles confusionnels ; lors de son hospitalisation dans le service, le malade est en plein coma. Foie et rate ne sont pas palpables ; pas de syndrome hémorragique, mais l'E.E.G. est altéré.

Tests hépatiques :

— Protides : 61 g ;

— Rapport S/G : 1 ;

- Mac Lagan : 38 M ;
- Kunkel : 61 M ;
- Transaminases :
 - S.G.O.T. : 105 U.K. ;
 - S.G.P.T. : 145 U.K.

En outre, on notait un taux de prothrombine à 23 %, ainsi qu'un déficit considérable en proconvertine et proaccéléline.

— *Traitement* : arginine-acide malique (4 flacons/jour), cortancyl, auréomycine et extraits hépatiques.

Malgré ce traitement, le coma s'accroît et le foie s'atrophie ; apparition d'un *foetor hepaticus* ; la mort survient environ deux mois après l'amputation et quatre jours après son hospitalisation. Les taux d'ammoniémie ont été les suivants : 0,6, 2,5, 0,7, 0,6 mg.

Autopsie :

Petit foie atrophique avec lésions cellulaires importantes et une sclérose morcelante et inflammatoire extrêmement étendue : cirrhose aiguë post-hépatitique.

• OBS. N° 17 — *Th... Marie-Louise*, quarante-huit ans

Hospitalisée à Lariboisière pour syndrome sub-ictéro-ascitique, accompagné de désorientation et de confusion. On constate un flapping tremor et une hypertonie des membres inférieurs sans trouble des réflexes. Il existe un syndrome hémorragique (épistaxis et purpura).

Le bilan hépatique établi est très mauvais :

- Protides : 50 g ;
- Rapport S/G : 0,45 ;
- Thymol : 173 M ;
- Kunkel : 117 M ;
- Prothrombine : 27 %.

— *Traitement* : cortancyl et malate-arginine (4 flacons/jour).

On note une amélioration : le troisième jour, la malade est moins obnubilée et le flapping a disparu. Mais l'E.E.G., très perturbé le jour de l'entrée, n'est pas amélioré.

Huit jours plus tard, les troubles psychiques réapparaissent, les troubles électriques s'intensifient et la mort survient après un coma de cinq jours.

Les différents chiffres d'ammoniémie ont été les suivants : 1,9, 1, 0,60, 0,90, 0,5 mg.

Conclusion :

Échec de la thérapeutique, malgré une chute de l'ammoniémie. L'amélioration clinique n'a été que transitoire, mais les troubles électriques ont toujours été en s'aggravant.

• OBS. N° 18 — *F... Roland*, quarante-cinq ans

Hospitalisé le 8 septembre, ce malade présentait une cirrhose en poussée ictéro-ascitique d'origine alcoolique évidente. On notait une ascite abondante, des œdèmes marqués et des angiomes stellaires. Il existait une désorientation et une confusion. Le bilan était le suivant :

- Protides : 72 g ;
- Rapport S/G : 0,65 ;
- Mac Lagan : 315 M ;
- Kunkel : 166 M ;
- Cholestérol : 3,2 ; estérifié : 0,7 ; rapport : 0,22.

Huit jours après : état stuporeux, flapping tremor et hypertonie. Ces signes annoncent un coma qui se trouve réalisé dans les deux jours qui suivent : coma complet avec fœtor hepaticus.

— *Traitement* : 4 flacons de malate-arginine/jour pendant dix jours.

Résultats : pas de modification du tableau clinique et mort au dixième jour.

Ammoniémies successives : 2,7, 2,5, 0,8, 0,8 mg.

Autopsie :

Cirrhose évidente avec lésions cellulaires considérables. Pas de trace de phénomène hémorragique.

Conclusion :

Echec lors d'une cirrhose gravissime bien qu'il y ait eu une chute de l'ammoniémie qui est revenue à la normale.

• OBS. N° 19 — *B... Robert*, cinquante-trois ans

Ce malade fut hospitalisé pour une cirrhose ascitique s'accompagnant d'un sub-ictère qui s'était subitement aggravée. A son entrée, le malade est désorienté et confus ; il présente une hypertonie, un flapping tremor et un foetor hépatique. L'E.E.G. est perturbé dans son ensemble.

Bilan fonctionnel à l'entrée :

- Protides : 67 g ;
- Rapport S/G : 0,7 ;
- Thymol : 60 M ;
- Kunkel : 65 M ;
- *Ammoniémie* : 0,50 mg.

— *Traitement* : corticothérapie, Rocmaline : 3 flacons/jour.

Résultats : malgré le traitement, l'aggravation se fait progressivement ; *ammoniémie* à 0,7 mg, puis à 2 mg. La mort survient dans le coma.

Conclusion :

Echec clinique et biologique.

• OBS. N° 20 — T... Jean

Cirrhose alcoolique ascitique, traitée par régime désodé, corticothérapie et petites ponctions d'ascite depuis le 24 juillet 1958.

Le 20 septembre 1958, le bilan est le suivant :

- Protides : 79 g ;
- Rapport S/G : 0,95 ;
- Thymol : 60 M ;
- Kunkel : 155 M.

Le surlendemain : apparition d'une désorientation, d'actes illogiques et d'une torpeur progressive ; l'ammoniémie est à 1,1 mg.

— *Traitement* par 3 flacons de malate-arginine.

Pas d'amélioration clinique ; l'ammoniémie passe à 1,9 mg.

Décès.

Conclusion :

Echec clinique et biologique.

• OBS. N° 21 — S... Georgette

Cirrhose alcoolique hypertrophique, connue depuis deux ans. Hospitalisée à l'occasion d'une poussée ascitique et œdémateuse, et de troubles de la conscience associés. Tableau de sub-coma ; torpeur profonde, hypertonie et flapping.

Bilan hépatique :

- Protides : 64 g ;
- Rapport S/G : 0,55 ;
- Thymol : 111 M ;
- Kunkel : 120 M ;
- Prothrombine : 35 % ;
- Ammoniémie : 1,6 mg.

— *Traitement* : auréomycine, malate-arginine (3 flacons).

Résultats :

Aucune amélioration ; ammoniémie à 2 mg.

Décès.

• OBS. N° 22 — Br... André, cinquante-deux ans

Hospitalisé pour cirrhose ascitique avec gros œdèmes. Parmi les antécédents, on notait trois épisodes successifs ictériques depuis six ans, de type hépatitique. Malgré la note éolique discrète qui existe, on pose le diagnostic de cirrhose post-hépatitique.

Bilan fonctionnel :

- Protides : 73 g ;
- Rapport S/G : 0,7 ;
- Mac Lagan : 132 M ;
- Kunkel : 32 M ;
- Cholestérol : 2,15 ; estérifié : 0,95 ; E/T : 0,45.

— *Traitement* : régime sans sel, corticothérapie et vitamine B.

Amélioration très nette. Diurèse hydrique et sodée ; fonte des œdèmes.

Quarante jours après son hospitalisation, le malade présente une diarrhée profuse avec effondrement de l'état général. En trois jours, s'installe un coma complet, précédé de torpeur et de désorientation.

— *Traitement* : 3 flacons de Rocmaline/jour.

Au début de ce traitement, les épreuves hépatiques étaient les suivantes :

- Protides : 55 g ;
- Rapport S/G : 0,60 ;
- Thymol : 200 M ;
- Kunkel : 132 M ;
- *Ammoniémie* : 2 mg.

Malgré le traitement, aucune amélioration ; l'*ammoniémie* monte à 2,5 mg.

Décès.

Autopsie :

Petit foie clouté pesant 800 g.

• OBS. N° 23 — *Mme Cat... Louise*

Cette malade est entrée dans le service lors d'un ictère par hépatite. On notait à son entrée, un gros foie et quelques altérations discrètes de la conscience. Rapidement, l'évolution se fit vers le coma. A l'E.E.G., on notait quelques signes diffus. Les épreuves hépatiques étaient les suivantes :

- Protides : 67,5 g ;
- Rapport S/G : 1,10 ;
- Thymol : 80 M ;
- Kunkel : 59 M ;
- Bilirubinémie : 228 mg ;
- *Ammoniémie* : 3,5 mg ;
- Taux de prothrombine : 38 %.

— *Traitement* : Rocmaline, corticoïdes, antibiotiques.

L'évolution est rapidement favorable et la malade sort du coma ; l'ictère diminue et l'hépatomégalie régresse. Mais bientôt le foie devient dur et il apparaît une ascite.

Le diagnostic de cirrhose post-nécrotique est confirmé par la ponction-biopsie du foie.

Lors de cette hépatite à évolution cirrhogène, les différents taux d'*ammoniémie* ont été les suivants : 3,5, 2,30, 0,90, 1,10 mg.

La malade sort guérie ; on notait à sa sortie :

- Protides : 72 g ;
- Rapport S/G : 1,15 ;
- Bilirubinémie : 3 mg.

Conclusion :

Excellent résultat clinique et biologique.

• OBS. N° 24 — *Mme Mor... Jeanne*, cinquante-trois ans

Cette éthylique notable est hospitalisée dans le service pour ictère et ascite apparus depuis un mois, et s'accompagnant d'une anorexie importante. Avant son hospitalisation, la malade avait été traitée par diurilix et sorbitol. A l'entrée, on notait : une ascite qui ne parvenait pas à masquer un très gros foie, une circulation collatérale. Les épreuves fonctionnelles étaient les suivantes :

- Protides : 69 g ;
- Rapport S/G : 0,65 ;
- Thymol : 87 M ;
- Kunkel : 112 M ;
- Gros : 1,2 ;
- Bilirubinémie : 53 mg ;
- Ammoniémie : 1,10 mg.

Deux jours après, hématémèse entraînant une anémie à 2.260.000 G.R. ; récidive ce même jour ; ammoniémie à 1,60 mg.

Outre les transfusions, la malade reçoit de la Rocmaline : 2 flacons/jour. L'évolution fut la suivante.

Le troisième jour : amélioration de l'ammoniémie à 0,65 mg.

Sixième jour : 1,40 mg, annonçant un sub-coma et un coma.

Ces éléments sont la conséquence d'une hémorragie digestive extériorisée par un melœna.

Evolution terminale.

Autopsie :

Petites varices œsophagiennes.

Grosse gastrite. Très gros foie stéatosique.

• OBS. N° 25 — *H... Emilienne*, soixante-sept ans

Hospitalisée pour ascite et subictère.

Depuis deux mois, anorexie, vomissements, amaigrissement, subictère et œdèmes des membres inférieurs. Pas de notion d'hépatite virale dans les antécédents. Contexte éthyl. A l'examen, on notait : une ascite modérée, un foie augmenté à trois travers de doigt, une discrète splénomégalie ; il existait un début de polynévrite. Le bilan était le suivant :

- Protides : 65 g ;
- Rapport S/G : 0,80 ;

- Thymol : 29 M ;
- Kunkel : 50 M ;
- Gros : 1 ;
- Cholestérol total : 1,25 ; E/T : 0,53 ;
- Bilirubinémie : 37 mg ;
- Ammoniémie : 0,70 mg.

Traitée par corticothérapie, la malade devient de moins en moins consciente. Confusion, mouvements spasmodiques et flapping tremor apparaissent progressivement, signant l'encéphalopathie porto-cave. L'ammoniémie est à 3,10 mg.

— *Traitement* par 3 flacons de malate-arginine/jour auxquels s'ajoutent de l'hémi-succinate et de l'auroéomycine.

Au sixième jour, amélioration clinique discrète et chute de l'ammoniémie à 0,50 mg.

Décès le septième jour, au cours d'une poussée ictéro-ascitique comateuse. Le jour de la mort, l'ammoniémie était à 0,95 mg.

Conclusion :

Succès biologique mais échec clinique lors d'une insuffisance hépatique irréversible.

* *

CONCLUSIONS

Cette statistique porte donc sur 25 malades dont 3 ont présenté deux épisodes différents : soit, au total, 28 épisodes.

Nous avons noté une guérison clinique dans 17 cas ; soit 60,7 % de guérisons. Parallèlement à la guérison clinique, l'ammoniémie, dans ces 17 cas, était revenue à la normale.

Dans 11 cas, on a constaté un échec clinique ; mais parmi ceux-ci, l'ammoniémie était revenu à la normale dans 4 cas ; si, donc, on ajoute ces 4 cas aux 17 précédents, on peut constater que l'on a obtenu 21 cas de guérisons « biologiques », soit 75 % des cas. Parmi ces échecs, il y a une cirrhose avec adéno-cancer, et une hépatite post-transfusionnelle avec insuffisance rénale associée ; deux processus au-dessus de toute thérapeutique.

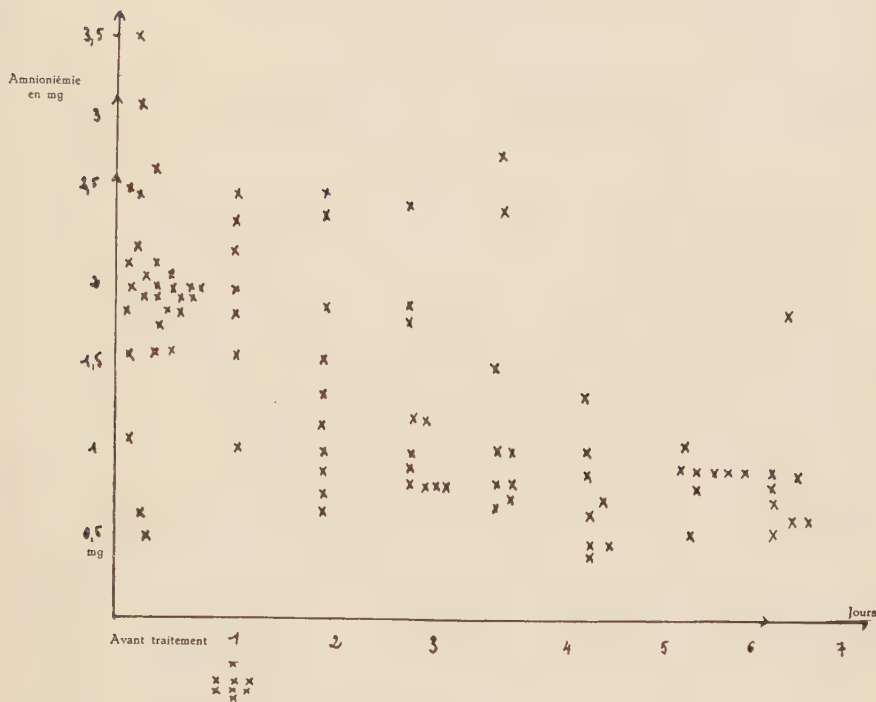
Le tableau suivant donne une vue d'ensemble de cette dernière étude, en regroupant les différentes causes qui ont déclenché ces épisodes comateux et en montrant l'évolution comparée des signes neurologiques et du taux de l'ammoniémie. On peut d'ailleurs constater que, si bien souvent une disparition des troubles psycho-encéphaliques s'accompagne d'un retour à la normale de l'ammoniémie,

il est de cas où celle-ci est descendue au-dessous de 1 mg, malgré la persistance du coma. Le parallélisme clinique et biologique est donc loin d'être parfait.

Si l'on tient compte du fait qu'il s'agissait d'épisodes comateux gravissimes, on peut conclure à l'efficacité du traitement.

Le tableau suivant montre l'évolution de l'ammoniémie en fonction du nombre de jours au cours de l'évolution.

Le taux initial de l'ammoniémie était dans l'ensemble autour de 2 mg. Le troisième jour, il était entre 0,8 et 1 mg, le cinquième jour entre 0,5 et 1 mg ; un seul taux était à 2 mg en fin de traitement.



CONCLUSIONS

Nous avons donc appliqué cette nouvelle association thérapeutique, arginine-acide malique, en vue de réduire l'hyperammoniémie dans :

I. — 29 ENCÉPHALOPATHIES PORTO-CAVES, en dehors de tout coma. Parmi ces malades :

- 21 présentaient une cirrhose ;
- 4 eurent une hématomélie ;
- 3 étaient porteurs de troubles psychiques sans cirrhose évidente.

Le traitement institué fut : une ampoule intra-veineuse par jour pendant quinze jours. Dans 1 cas, la dose fut : 2 ampoules par jour (ampoule de 10 cm³ à 25 %). Enfin, dans 2 cas, on utilisa des flacons en perfusion (2 flacons dans 1 cas, 4 dans l'autre).

Résultats favorables : 69 %

Ils furent jugés sur la disparition des troubles neuro-psychiques et sur le retour à la normale de l'ammoniémie. Aucun phénomène d'intolérance ne fut noté.

II. — 28 ÉPISODES COMATEUX. — Parmi ces malades :

- 22 présentaient une cirrhose éthylique ;
- 1 présentait un adéno-cancer ;
- 3 présentaient une hépatite virale, dont l'une post-transfusionnelle.

Le malate-arginine fut donné en perfusion : 3 ou 4 flacons par jour, selon la profondeur du coma et le taux d'ammoniémie initial ; un seul malade n'a reçu que 2 flacons par jour (flacons de 250 cm³ : 4,375 g d'acide malique et 4,20 g d'arginine). Les autres éléments du traitement ont été essentiellement représentés par une antibiothérapie à visée intestinale et une corticothérapie.

Résultats :

Nous avons noté une amélioration clinique et une chute du taux de l'ammoniémie *dans 61 % des cas*. Notons que dans 4 cas, nous avons noté un retour de l'ammoniémie à la normale, alors que ces malades mouraient ; ce qui permet de porter les résultats favorables purement biologiques au chiffre *de 75 %*.

Ainsi, les hypothèses biochimiques sur lesquelles étaient fondées ces deux études cliniques se trouvent vérifiées. Certes, il persiste une part importante d'inconnu, mais il apparaît que l'acide malique agit dans la lutte contre l'hyperammoniémie des encéphalopathies porto-caves en permettant une détoxication ammoniacale importante. Celle-ci supprime les lésions biochimiques du cycle tricarboxylique qui se trouve à nouveau rétabli. A cette action de l'acide malique, s'ajoute celle de l'arginine, qui, en stimulant le cycle de l'uréogénèse, vient renforcer cette détoxication ammoniacale.

L'expérimentation, faite sur des rats, a montré la remarquable efficacité de ce nouveau traitement dans la lutte contre l'hyperammoniémie et dans l'amélioration du pronostic vital.

La synergie d'action de ces deux corps, soupçonnée sur le plan biochimique, se trouve ainsi appuyée par la clinique et l'expérimentation.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
CONTE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

CACHIN (M.). — Le traitement de la grande insuffisance hépatique par l'association acide malique-arginine. (*Presse Médicale*, 1961, 69, 1473-1475.)

— Le traitement de la grande insuffisance hépatique par l'association acide malique-arginine. (*Entretiens Thérapeutiques, Semaine des Hôpitaux*, 4 au 10 juillet 1961, 37^e année, n° 38-39, pp. 2200-2201.)

NORDMANN (R.). — Bases biochimiques de l'action de l'acide malique-arginine au cours de l'insuffisance hépatique. (*Colloque de l'Hôpital Saint-Antoine*, 10 juin 1961 ; rapporté par la *Revue Médico-Chirurgicale des Maladies du Foie*, 1961, 36, 6.)

BRETTE, TISSOT (P.), GRANDMOTTET, FRANÇOIS (M.), CILLE (Mlle) et PELLET. — L'ammoniémie au cours des cirrhoses hépatiques. Intérêts diagnostique, pronostique et thérapeutique. (*Revue Lyonnaise de Médecine*, 1961, 10, n° 14, pp. 899-908.)

BRETTE, FRANÇOIS (B.) et CILLE. — Action de l'acide malique-arginine dans le traitement prophylactique des états d'hyperammoniémie. Etude expérimentale. (*Presse Médicale*, janvier 1963, 71, n° 2, pp. 59-60.)

FAUIVERT (R.). — Comas hépatiques curables. (*Confrontations Thérapeutiques de l'Hôpital Necker ; Presse Médicale*, 1958, 66, 1775-1777.)

IBER (F.L.) et CHALMERS (T.C.). — Biochemical observation on the use of L-glutamic acid in the treatment of hepatic coma. (*Journal Clin. Investigation*, 1957, 36, 706.)

NAJARIAN (J.S.) et HARPER (H.A.). — A clinical study of the effect of arginine on blood ammonia. (*Am. Journal Medical*, 1951, 21, 832.)

McDERMOTT (W.V.), HENNEMANN (D.H.) et LAUMONT (C.). — The metabolic effects of glutamic acid and arginine in « hepatic coma » with hyperammoniemia. (*J. Clin. Investigation*, 1957, 36, 913.)

FAHEY (J.L.), NATHANS (D.) et RAIRICH (D.). — Effect of L. arginine on elevation blood ammonia in man. (*Am. J. Medical*, 1957, 23, 860.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
Chapitre I. — ETUDE BIOCHIMIQUE	14
— <i>Rôle de l'arginine.</i>	14
— <i>Rôle de l'acide malique</i>	15
Chapitre II. — EXPERIMENTATION	17
Chapitre III. — ETUDE CLINIQUE	19
I. Etude de 29 cas survenus en dehors du coma	19
II. Etude clinique de 28 épisodes comateux survenus chez 25 malades différents	33
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

